

<p>86701 E/41 A96 807 C03 P34 NITL 27.02.81          NITTO ELECTRIC IND KK J57142-913          27.02.81 JP-029135 03.09.82 A61k-09/70 A61l-15/03          Pharmaceutical donor material closely adhesive to skin - consist of mixt. of physiologically active substance and gelling carrier comprising water-soluble polymer</p>	<p>A(12-V1) BC(4-C2, 4-C3B, 4-C3C, 10-A7, 10-E4C, 11-C4, 12-M10) 7 3 &lt; 4</p>
<p>Mouldings which adhere closely to the skin to release physiologically active substances consist of (1) a mixt. of a polyhydric alcohol and a physiologically active substance, and (2) a gelling carrier comprising a water-soluble polymer.</p>	<p>ethylene glycol) with alkylene oxides (e.g. ethylene oxide), polypropylene glycol, polyethylene glycol, etc.          The active substance includes corticoids (e.g. prednisolone acetate, dexamethasone), antibiotics (e.g. neomycin, tetracycline), anaesthetics (e.g. lidocaine), antihistamines (e.g. diphenhydramine HCl), antimicrobials (e.g. benzalkonium chloride), analgesic antiinflammatory agents (e.g. indomethacin, methyl salicylate), and CNS drugs (e.g. diazepam, nitrazepam).</p>
<p><b>USE/ADVANTAGES</b>          The mouldings provide a method for administering drugs through the skin. They are easily manageable and easily applicable to the skin and most of the drug is released to the applied part with absorption of ambient moisture. The mouldings can also be used to release an active substance (e.g. insecticide, attractant, repellent) into the air.</p>	<p>The water soluble polymer includes CMC, hydroxyethylcellulose, hydroxypropylcellulose, polyvinyl alcohol, polyacrylate, soluble starch, lower alkyl acrylates/monomer (acrylic, methacrylic, maleic acids) copolymers, etc.          The mouldings may be prepd. as follows. (1) The polymer is dissolved in water at 0.1-10 wt.% to give a viscous soln. (viscosity 1500-5000 cP). (2) The active substance is added to a polyhydric alcohol at 1-10 wt.% to give a soln. or suspension. (3) The soln. or suspension of (2) (100-1500 pts.) is added to the soln. of (1) (100 pts.) and stirred well. (4) The mixt. is spread on a mould liner or carrier and dried to remove water.</p>
<p><b>DETAIL</b>          Polyhydric alcohol includes glycerin, erythritol, xylitol sorbitol, butanediols, hexanediol, hexylene glycol, adducts (mol. wt. 200-10000) of low molecular alcohols (e.g.</p>	<p>J571429134</p>

**EXAMPLE**

CMC (10g) is dissolved in pure water (110g). Diazepam (4g) is suspended in glycerin (40g). The CMC soln. is mixed with the diazepam suspension, and the mixt. is spread on a polyester film of 25  $\mu$ m thickness so that the thickness of moulding is 200  $\mu$ m after drying. (5ppW52).

J57142913

⑨ 日本国特許庁 (JP)

⑩ 特許出願公開

⑪ 公開特許公報 (A)

昭57-142913

⑫ Int. Cl.<sup>3</sup>

A 61 K 9/70

A 61 L 15/03

識別記号

庁内整理番号

7057-4C

7033-4C

⑬ 公開 昭和57年(1982)9月3日

発明の数 1

審査請求 未請求

(全 5 頁)

⑭ 生理活性物質供与体

⑮ 特 願 昭56-29135

⑯ 出 願 昭56(1981)2月27日

⑰ 発 明 者 佐藤進

茨木市下穂積1丁目1番2号日

東電気工業株式会社内

⑱ 発 明 者 牛山敬一

茨木市下穂積1丁目1番2号日

東電気工業株式会社内

⑲ 発 明 者 王田満

茨木市下穂積1丁目1番2号日

東電気工業株式会社内

⑳ 発 明 者 西宇由美子

茨木市下穂積1丁目1番2号日

東電気工業株式会社内

㉑ 出 願 人 日東電気工業株式会社

茨木市下穂積1丁目1番2号

明 細 書

1. 発明の名称

活性物質供与体

2. 特許請求の範囲

皮膚に密着しうる柔軟な成形品からなる活性物質供与体であつて、該供与体は、多価アルコール類と生理活性物質との配合物と水性生産物からなるゲル状保持媒体とから構成されていることを特徴とする活性物質供与体。

3. 発明の詳細な説明

本発明は生理活性物質を形成から供給するのに有用な活性物質供与体(以下供与体という)に関するものである。

生理活性物質、特に治癒用薬物を経皮吸収させて授与する方法は種々知られている。

薬物を経皮吸収させるに際し、薬物を薬用部位に保持するための物質が必要であるが、これまでかかる物質の性状としては、一般に凝状物、クリーム(ペースト)状凝状物形のものを使用されている。

しかし、凝状物を担持物質として用いてなる薬物は、施用部位に一時時に薬物含有態を保持する手段が煩雑であり、一方クリーム状物質を用いてなるものは、皮膚に貼り附けられるという問題がある。またこれらに共通する問題として、薬物量を一定にしにくく、正逆に経皮授与とさせることができないという問題もある。

用持物質として高分子ポリマーからなる図形状のものを附いた場合、薬物はポリマー中に溶解されているので、吸収後及び施用部位への施用が簡単であるが、薬物がポリマーに取り込まれて、一部の薬物しか治療に寄与しないという問題がある。

従つて本発明の目的は、凝状物及び施用部位への施用が簡単で、且つ用いた大部分の薬物が治療に寄与する構造の供与体を提供することにある。

本発明の他の目的は、生体面又は外部から供給される水分によつて、生体内に保持する生理活性物質を適量又は定量中に供給する新規な供与体を提供することにある。

かかる本発明の目的は、皮膚に密着しうる成形

品からなる供与体であつて、該供与体は、多価アルコール類と生理活性物質との配合物と水溶性重合体からなるゲル状保持媒体とから構成されていることによつて達成されるものである。

本発明の具体化した一つの態様は、ゲル状保持媒体重合体からなる保持媒体中に、多価アルコール類と生理活性物質との配合物の大部分が分散された供与体である。該供与体は、生体面又は外部から水分が供給されることによつて、ゲル状保持媒体を構成する水溶性重合物が膨潤及び／又は溶解され、生理活性物質が供与体の表面に急速に供給されるものである。従つて前記媒体の水分から受ける作用を前記重合体の膨潤などと同様することによつて、供与体表面に供給される生理活性物質の量及び速度をコントロールできることが理解されるであらう。

本発明の具体化した他の態様は、前述の供与体と、これを生体面に良好に保持することができる部材との組み合わせからなるものである。かかる部材は図示するものが好適である。

ソルビット、蔗糖、ビスフエノール、ペンタエリトリットなどの知基低分子量の多価アルコールに、溶解によりエチレンオキサイド、プロピレンオキサイド、ブチレンオキサイドなどの知基アルケンオキサイドをラジカルまたはブロンク状で付加したもので、分子量は200~10000のもの、或いはポリプロピレングリコール、ポリエチレングリコールも同様に使用することができる。

2) 生理活性物質：酢酸アミノプロリン、酢酸ヒドロコルチド、ヒドロコルチド、プレグニソロン、フルオレノロンアセトニド、デキサメタゾン、ベタメタゾン、プロビロン酸ベクロメタゾン、フルドコリコルチド、フルオキシニドのようなコルチコステロイド類、ネオマイシン硫酸塩、ナトラクイリン、オキシナトラクイリン、ベニリンのような抗生物質、ペンゾカイン、リドカイン、アミノ安息香酸エチルのような麻酔剤、局所シブエンドリン、塩酸イソチアペンシル、シコスニールイミダゾールなどの抗ヒスタミン剤、塩化ベンザルニコチン、ニトロブラゾンのような抗腫瘍

薬品において、1は不透透性シート片11と隔壁構造層12とからなる貼着シート片で、該片1の層12の略中央区域表面には供与体2を収容しうる空間3を有する棒状物4が貼着され、さらに網維材5が嵌合されている。

本発明の供与体又はこれと前記部材とを組み合わせるものは、例えばプラスチックフィルムに施したアルミニウム箔の如き非水溶性基材にて、使用時まで密封包装されて保護される。

本発明を実施するに當つて用いられる多価アルコール類、生理活性物質及びゲル状保持媒体を構成する水溶性重合物としては次のものを例示することができる。

1) 多価アルコール類：例えばグリセリン、トリヒドロキシエチレングリコール、エリトリット、ペンタエリトリット、キレリット、アロズルリット、フルビット、1,5、1,8又は2,3ブタンジオール、1,5ペンタンジオール、1,6ヘキサンジオール、2,3ヘキセングリコール等が挙げられ、またエタレングリール、グリセリン、トリメチロールプロパン、

物質、インドメタレン、サリチル酸メチル、サリチル酸グリコール、サリチルアミド、サリチル酸ナトリウムのような経口投与薬、ジメチル、エトラセラム、フルエトラセラム、ロラセラム、フロラジン、クロロプロピジン、メプロバネートの如き中麻酔剤など薬剤的に非活性性の薬物、その他殺虫剤、誘引剤、忌避剤なども使用することができる。

3) ゲル状保持媒体を構成する水溶性重合体：カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルアルコール、ネリブロン酸塩、可溶性でんぷんなどが挙げられ、またアクリル酸（またはメタアクリル酸）低級アルキルエステル、好ましくは、炭素数5以下のアルキルエステル、特にエチルエステル、メチルエステルを使用するのが水溶性重合体を得るのに好適である。と、これらと共重合しうるカルボキシル基を有するが重合性単体（好ましくはアクリル酸、メタアクリル酸、マレイン酸、イタコン酸等）との共重合反応

を完了した後、共重合体鎖端に収縮するカルボキシル基をアルカリ金属水酸化物、アルキルアミン例えばヘキシルアミン、モノエタノールアミンまたはアンモニア水溶液類と反応させて共重合体を水溶化するための塩類を形成したものの塩はアグリル錯（またはメタアクリル錯）低級アルキルエステルのおもひろびをNaOHあるいはKOHで部分鹸化することによって水溶性重合体としたものなども使用することができる。

また生理活性物質の保持母体からの放出性を促進する放出助剤を添加してもよく、該助剤は生理活性物質の母体内での拡散速度を向上させると共に経皮吸収などをよくして身体面への放出を促進するもので、代表的なものとしては、オリーブ油、エタレン、ウロリンなどの脂類、ミリスチン酸イソプロピル、ラウリン酸エチルなどのエステル類、ジイソプロピルアセート、フタル酸エステル、ジエチルセバケートなどの可塑剤、ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミドなどの極性溶剤、尿素、ア

マトリックスとして保持された供与体が構成される。

このように構成された供与体は、定型ライナーから削がれて形成する加き溶材に設置されるか、或いは担持体（例えばフィルム、布など）の表面に形成された穴状で、皮膚の加き生体面に適用されるものである。

そして生体面に適用された供与体は、生体面から供給される水分によって、ゲル状保持母体を構成する水溶性重合物が膨潤及び／又は溶解する。生理活性物質は水分の供給によって膨潤及び／又は溶解されて該物質の移動能が速められた母体中を透過して、供与体の表面に移動して、生体面に経皮吸収される。

本発明の供与体を生体面以外に用いた場合は、空気中又は作動的に付与する水分によって、前記重合物が膨潤及び／又は溶解され、例えば、生理活性物質としての誘引剤などが、供与体の表面から空気中に供給される。

本発明の供与体の顕著な効果は、以下の実施例

1142913(3)

ラントインの如き尿素誘導体、流動パラフィンの如き脱化水素類、その他各種の乳化剤などがある。

本発明の供与体は、前記の如き配合物を削いると共に例えば次記するような順序に従って作られる。

1) ユレック水溶性重合物を構成する保持母体素材を水に溶解する。溶解液の素材量は、素材の分子重などによっても異なるが固型分で約0.1～10重量%である。また溶解液粘度は、約1500～5000センチポイズである。

2) 一万、多価アルコール類に生理活性物質を添加して、溶液又はペースト状にする。該物質の配合量は、固型分で約1～10重量%である。

3) 次に、1)の溶解液100部に2)の溶液又はペースト状を約100～1500部の割合で添加して、充分に攪拌する。

4) この混合液を成型ライナー上又は担持体上に押出乾燥して水を除去することによって、上記ライナー上又は担持体上には、生理活性物質を含む配合物が水溶性重合物からなるゲル状保持母体を

からも実証される。

#### 実施例1

カルボキレメチルセルロース(CMC)10gを110gの精製水に溶解する。

一方、ジセバム5gを40gのグリセリンに溶解する。

次にCMC溶解液にジセバム溶解液を添加混合し、これを厚さ25μmのポリエチレンフィルムに乾燥後の厚みが200μmとなるように塗布乾燥し、本発明の生理活性物質供与体を得る。

#### 実施例2

ヒドロキエチルセルロース(HEC)10gを250gの精製水に溶解する。

一万、ジセバム5gを100gのグリセリン1.5ベンツォンシオン(=1:1)混合液に溶解する。

次にHEC溶解液にジセバム溶解液を添加混合し、これを厚さ25μmのポリエチレンフィルムに乾燥後の厚みが200μmとなるように塗布乾燥し、本発明の生理活性物質供与体を得る。

## 比較例

10gのグリセリンに0.5gのシアセラムを添加混合し、これを坪量100g/m<sup>2</sup>のポリエステル織物に綿布に50μmの厚みとなるように塗布して生理活性物質供与体を得る。

実施例1～2及び比較例の生理活性物質供与体の特性をodm系繊維マウスを用いてロータロッド法により評価し、その結果を第1表に示した。

なお、第1表中の評価は、マウス腹部を除毛し、1cmの供与体サンプルを外科用接着テープを用いて貼り付け、所定時間後に直径30mm、回転数10～12回/分の軸上に載せ、落下するまでの時間を測定して、その結果を下記得点に当てはめ、平均値で表わしたものである（一試5匹）。

10秒以下	10点
30秒以下	7点
60秒以下	5点
3分以下	3点
3分以上	0点

4……片状物

特許出願人

日本電気工業株式会社

代表者 土方三郎

第1表（単位：点）

		2時間後	4時間後	6時間後	24時間後
実 験 例	1	0	2.5	1	2.5
	2	0	3	7	5
比 較 例		1	2.5	2.5	1
参 考 例	1	0.2	0	0	0
	2	2.1	0	0	0
	3	1.0	5	0	0

第1表中の参考例1、2及び3はマウス10g/50g/25g及び25g/50gのシアセラムを径口投与したものである。

第1表から、本発明の供与体は貼り付け初期は水溶性化合物が充分に膨潤及び又は溶解していないために充分な薬理効果が得られないものであるが、経時的には効果を有し、持続性が高いことを実証している。

## 4. 図面の簡単な説明

図面は本発明の供与体の実例を示す断面図である。

1……貼着シート片、2……供与体



手続補正書(方式)

1) 発明の名称を下記の如く補正する

「生理活性物質供与体」

2) 特許請求の範囲を下記の如く補正する。

以上

昭和56年7月9日



特許庁長官 池田 勇 殿

1. 事件の表示

昭和56年10月28日 第29135号

2. 発明の名称

生理活性物質供与体

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

発明者 567 大塚製薬株式会社  
住所 大阪府大阪市東区1丁目1番2号  
名称 (567) 大塚製薬株式会社  
電話番号 2951-1000

代表者 土 方 三 郎

4. 手続補正命令の日付昭和56年6月30日

5. 補正の対象

1) 明細書の「1.発明の名称」の項

2) 明細書の「2.特許請求の範囲」の項

6. 補正の内容

範囲の通り

「2.特許請求の範囲」

皮膚に接せしめる柔軟な成形体からなる生理活性物質供与体であつて、該供与体は、多量アルコール類と生理活性物質との配合物と水溶性重合体からなるゲル状保持母体とから構成されていることを特徴とする生理活性物質供与体。」

以上